

氏 名	浅野 澄恵
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 5905 号
学位授与の日付	平成31年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Regulation of Cathepsin E gene expression by the transcription factor Kaiso in MRL/lpr mice derived CD4+ T cells (MRL/lprマウス由来CD4陽性T細胞におけるDNAメチル化感受性転写因子KaisoによるカテプシンEの発現制御)
論文審査委員	教授 鵜殿平一郎 教授 阪口政清 准教授 松岡賢市

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

SLE 由来 CD4 陽性 T 細胞において新規のメチル化感受性疾患関連遺伝子を探索するため、SLE モデルマウス MRL/lpr (MRL) 及び対照群 C57BL/6 (B6)よりメチル化 DNA と mRNA を抽出し、網羅的シーケンス解析によって、MRL においてカテプシン E (*Ctse*) のイントロン 1 領域内に 11 箇所の CpG の低メチル化と *Ctse* mRNA の有意な発現亢進を確認した。そのうち B6 で高メチル化した CGCG 配列において、MRL では低メチル化に加え点変異 (CGGG) も認めた。CGCG 配列に結合するメチル化感受性転写因子として Kaiso が知られており、マウス CD4 陽性 T 細胞において、ChIP-qPCR 法、EMSA 法にて、CGCG 領域の DNA 脱メチル化により、Kaiso の結合が阻害され、*Ctse* の発現が亢進する可能性が示唆された。また、CTSE の siRNA をマウス T 細胞系培養細胞 (EL4) に導入したところ、IL-10 分泌が低下した。

### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

SLE におけるエピジェネティクス遺伝子発現制御の異常が T 細胞において認められることが報告されている。

本研究では、SLE のモデルマウス MRL/lpr の脾臓 CD4T 細胞から mRNA 発現ライブラリーを作成し、NGS による網羅的解析およびバイサルファイトシーケンスからカテプシン E をコードする遺伝子 *Ctse* のイントロン1領域内の 11CpG における低メチル化を見出した。JASPAR データベースからメチル化した同部位に結合する転写因子 Kaiso を割出し、実際に Kaiso が結合することを ChIP アッセイで確認した。11CpG の低メチル化により Kaiso 結合が低下し、カテプシン E の発現は上昇するが、IL-10 も同時に分泌が亢進することを見出した。

本研究における CD4T 細胞のエピジェネティクス遺伝子発現制御機構の解明は、SLE の病態理解に大いに資する知見であると考えられる。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。